

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

708

ANNÉE 1961

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard, Edmond, René BRUOT

Interne de l'Hôtel-Dieu de Blois

Né le 11 Avril 1934, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ASSOCIATIONS CANCER-LEUCOSES

Président : Monsieur KOURILSKY (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard, Edmond, René BRUOT
Interne de l'Hôtel-Dieu de Blois
Né le 11 avril 1934 à Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ASSOCIATIONS CANCER-LEUCOSES

-:-

Président : Monsieur KOURILSKY (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAGOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

MM.

Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie.....	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J) m. conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LGRIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

	MM.
	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (I.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
Pathologie expérimentale	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y).
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
	(CATINAT (J)
Pathologie médicale	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CLINICIENS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	obstétricale	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-)	(MADURO (R)
	(ROUX (M)	rhino-laryng.)	
	(VERNE (J.M)	Clinique pé-	
	(HAGUENEAU (J)	diatrique et	(LAPLANE (R)
	(pr.s.ch.	puériculture	
Clinique	(DOMART (A)	Clinique	
médicale	(PEKRAULT (M)	psychiatrique)	(BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique	
	(THIEFFRY (S)	urologique	(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale..... ETTORI (J) pr. à t.pers.
 Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
 Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
 qui lui seront présentées, doivent être considérées
 comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
 donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme et à ma Fille,

Dont la présence inégalable
et le profond amour m'as-
surent un bonheur constant.

A mes Parents, mon Beau-Père, mon Frère,
mes Parrain et Marraine
et toute ma Famille,

Mes sentiments reconnais-
sants.

A mes Amis et Camarades.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur R. KOURILSKY,

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

En hommage respectueux,
avec mes remerciements
et mon éternelle reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LE ROLLAND,

Chef de Service de Pneumophtisiologie
de l'Hôtel-Dieu de Blois,

Qui m'a proposé ce sujet
de thèse et m'a aidé pas
à pas dans son élaboration.

Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Roger MULLER,

Chef de Service de Médecine
à l'Hôtel-Dieu de Blois,

Qui a assuré ma formation
médicale pratique et m'a
témoigné tant de sympathie.

Ma profonde reconnaissance.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris
et de l'Hôtel-Dieu de Blois,

Merci.

Aux Religieuses de l'Ordre des Soeurs de
la Sagesse pour leur dévouement et
leur coopération.

A Madame MIGEON, secrétaire médicale.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ASSOCIATIONS CANCER-LEUCOSES

- : -

C'est six ans après la découverte de la leucémie par VIRCHOW en 1845, que fut décrite la première association cancer-leucémie.

BENNET, en 1851, rapporta les deux premières observations de ces associations, 5 ans après, en 1856, le français BECQUEREL à son tour, décrivait une leucocythémie associée à un cancer du pylore. La valeur historique de ces publications est grande, mais il est actuellement difficile d'affirmer qu'il s'agissait bien de cancers et leucémies associés .

C'est pour cela que les auteurs américains considèrent que le premier cas publié ne remonte qu'à 1878 il fut publié par WHIPHAM.

Quoi qu'il en soit, c'est ce dernier qui entrevit le premier le problème que posent ces associations : "Le cas est, je pense, cliniquement un exemple de leucémie, mais du point de vue anatomopathologique, de leucémie et de cancer associé".

Les observations sont restées très rares et ce n'est que beaucoup plus tard que fut repris le problème tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomopathologique.

Quant aux mises au point et aux essais de synthèse, ils furent d'abord fragmentaires concernant certaines associations, telle est la thèse de DIKERMAM, en 1949.

Puis en 1952, vint le magistral travail de BERES-

FORD, en 1954 celui de BOUSSER et MATHE, en 1957 la thèse de PINEY, enfin en 1957, un travail américain de MOERTEL et HAGEDORN à la Mayo Clinic qui résume toutes nos connaissances et toutes les publications antérieures et surtout apporte une statistique personnelle et systématique de 10 ans.

Depuis, nous n'avons pu relever que trois observations publiées dans la littérature, auxquelles nous ajouterons une observation personnelle d'un malade chez qui nous avons longtemps cru à une de ces associations et que, seul l'examen anatomopathologique post mortem nous a permis d'éliminer.

Cependant, cette observation nous servira d'intermédiaire dans l'essai d'étude pathogénique de ces associations.

Nous envisagerons d'abord un résumé des cas publiés par PINEY dans sa thèse de 1957, puis la statistique de MOERTEL, HAGEDORN, ensuite les trois observations françaises récentes, notre observation et une observation voisine de Y. BOQUIEN, J.P. KERNEIS et GUENEL, à la suite desquelles nous essaierons de trouver une hypothèse à la pathogénie de ces associations, à la fin de laquelle se posera le problème de l'unicité et de la dualité cancer-leucose.

Le problème le plus étudié a été celui des associations cancer épithélial-leucémie lymphoïde. Cependant, il existe des cancers non épithéliaux (mais nous verrons que la plupart d'entre eux entrent dans le cadre des tumeurs conjonctives, les sarcomes qu'on ne peut dissocier des affections du système réticulo-endothélial et partant des maladies du sang), et surtout il existe des leucémies myéloïdes et des leucémies aiguës.

Les associations des cancers avec des dernières leucémies sont loin d'être rares et cependant c'est dans la statistique princeps de MOERTEL et HAGEDORN qu'elles entrent la première fois. Il est à noter que sur les trois cas que nous rapporterons, il existe une leucémie myéloïde.

En 1957, PINEY dans sa thèse sur les associations cancer épithélial-leucémies lymphoïdes rapportent 74 cas de ces associations.

Sur ces 74 cas, 70 étaient pris dans la littérature mondiale et ils représentèrent la totalité des cas publiés à ce moment ; il leur ajoutait 4 cas personnels.

HISTORIQUE

-:-

BENNETT, en 1851, décrit deux observations de coexistence :

- d'une leucocythémie avec un cancer thyroïdien et une polyadénopathie,

- d'une leucocythémie avec un cancer gastrique et une polyadénopathie.

BECQUEREL, en 1856, une leucocythémie et un cancer du pylore.

HAYEM, en 1887, une leucocythémie et un cancer de la thyroïde.

LIMBECK, en 1892, un cancer rénal et une leucémie.

Pour LANNOIS et REGAUD, en 1895, une lymphocytose à 120.000 et un cancer de l'utérus sont considérés comme une coïncidence.

MARISCHLER, en 1896, décrit une leucose et un cancer du rein droit.

GENEVRIER, LORRAIN et CARRE, en 1930, décrivent un lymphadénome leucémique et un épithélioma pulmonaire.

En 1934, SCHWEINER et WEHR rapportent quatre observations, HOFFMAN 3, en 1936, REICH un adénocarcinome du sigmoïde et une leucose.

En 1937, PENZOLD, un carcinome gastrique et une leucose.

En 1941, DUSTIN, rapporte 12 observations mais constate que peu présentent tous les critères, permettant d'affirmer l'association cancer-leucose.

ENGELBRETH et HOHN rapportent :

- II cas personnels,
- II cas dans la littérature

En 1945, BECK, MOVILL groupent 16 cas de la littérature.

En 1947, VIDEBAEK fait une revue complète des publications antérieures.

En 1949, BICHEL, émet l'hypothèse d'une atténuation de la leucémie à mesure que progresse le cancer.

DIKERMAN publie sa thèse sur les associations cancer bronchique et leucémie lymphoïde.

En 1952, BERESFORD, dans son article "Chronic lymphatic leukemia associated with malignant disease" trouve 20 cancers chez 100 malades porteurs de leucémie.

En 1954, BOUSSER et MATHE publient leur étude "Association de cancer épithélial et de lymphomatose".

RENDU présente une thèse sur le même sujet

En 1957, PINEY publie à son tour une thèse sur 74 cas "d'association cancer épithélial-leucémie myéloïde".

Et MOERTEL, HAGEDORN publient une statis-

tique et une étude de 194 cas de leucémies ou lymphomes associés à une autre tumeur primitive.

Depuis, en 1958, CATTAN et DELAVIERRE ont publié un cas d'association de cancer gastrique et de leucémie lymphoïde.

En 1959, ROUJEAU et PERALDI, un cas de cancer primitif du poumon et de leucémie lymphoïde.

En 1960, BERNARD et LEDOUX, un cas de cancer du rectum et de leucémie myéloïde.

OBSERVATIONS

-:-

Nous allons résumer quelques-unes des observations qui nous ont paru les plus typiques ou présenter un intérêt particulier.

OBSERVATION n° 1 - DIKERMANN (12)

Une association de cancer pulmonaire (épithélioma glandulaire atypique) et de leucémie lymphoïde, chez un malade de 68 ans.

Malade présentant un passé pulmonaire chargé, qui fait des hémoptysies à répétition.

On découvre une

N.F. GR 3.200.000 GB 18.200
Hb 90 p.100
PN 15 B I E I moyens mono 60
grands mono 13 lymphocytes 10

Le myélogramme confirme la leucémie lymphoïde :

PN 5 - E I - myélocytes I - Erythroblastés 10 - Promyélocytes 2 - Lymphoblastes 22 - Monocytes I - hémohistioblastes I - Histiocytes I - mitoses I - mégacaryocytes I.

Radio pulmonaire :

A droite, image floue non homogène grossièrement triangulaire, à base diaphragmatique.

Bronchoscopie :

On ne peut pénétrer dans le lobe moyen on fait cependant une biopsie, qui montre :

Histologie :

épithélioma glandulaire en général atypique.

OBSERVATION 2 - LECHELLE, VIALARD, ROSAY

Rapportée par DIKERMAN (24)

Un cas de leucémie lymphoïde chronique, sans splénomégalie ni adénopathie périphérique évoluant de pair avec un cancer supprimé du poumon chez un malade de 63 ans.

Episode fébrile, avec expectoration purulente chez un malade porteur d'une ombre de la base droite découverte un an plus tôt à la scopie. Amaigrissement de 25 kg.

La radio pulmonaire montre une ombre assez homogène de la base pulmonaire droite surmontée d'une image aérique nette qui fait poser le diagnostic d'abcès pulmonaire.

Et la N.F. montre : GR 3.435.000

GB 48.000 Hb 75

PN 5 - E I - L 92 - M 2

Myélogramme : PN 25 métamyélocytes 1,5
myélocytes neutro I - lymphocytes 65,5
mononucléaires I - érythroblastes I,
normo 5

Pas de foie, pas de rate, pas d'adénopathie cliniquement anormaux.

Décès dans un tableau de cachexie.

A l'examen histologique post mortem :

rate, ganglions, foie, viscères sont normaux. Poumon : cancer à type d'épithélioma

à grandes cellules polyaédriques pseudo-malpighiées revêtant aussi suivant les points des aspects cylindro-cubiques.

OBSERVATIONS n° 3, 4, 5, 6 (25)

Nous ferons un bref résumé des 4 observations de PINEY, REVOL et CROIZET rapportées dans la thèse de PINEY.

A - Un homme de 67 ans présentant un épithélioma cutané spinocellulaire du visage qui se manifeste 6 mois plus tard par une récidive cancéreuse cutanée à la tempe gauche et une leucose lymphoblastique d'évolution aiguë.

Décès 10 mois après la manifestation tumorale primitive.

Hémogramme : GB 150.000 PN 2
Cellules leucosiques lymphoblastiques
98 p.100

Myélogramme : moelle hyperplasique monotone comportant 94 p.100 de cellules leucosiques de type lymphoblastique.

Tumeur : épithélioma pavimenteux.

Ganglion satellite : leucémique homogénéisé avec infiltration lymphoblastique monomorphe, et sans aucun envahissement métastatique de l'épithélioma.

B - Homme de 69 ans chez qui fut découverte une lymphose à l'occasion d'une hospitalisation pour hémorroïdes et qui fut soigné durant un an pour cette affection sanguine avant que soit mis en évidence un adénocarcinome du rectum.

Décès 2 ans après l'apparition de la lymphose.

Hémogramme : GB, jusqu'à 145.000
cellules leucosiques lymphoblastiques
96,5 p.100

Biopsie rectale : adénocarcinome, épithélioma glanduliforme.

C - Docteur REVOL

Femme de 66 ans qui présentait une leucose lymphoïde associée 2 ans plus tard à un épithélioma malpighien spinocellulaire du cavum.

Hémogramme : GB 337.000,
lymphocytes : 84 p.100

Myélogramme : 61 p.100 de cellules leucosiques.

Biopsie de la tumeur éthmoïdo-maxillo-nasale : épithélioma malpighien spinocellulaire.

D - (Professeur CROISSET, Docteur REVOL)

Malade de 53 ans présentant une lymphose aleucémique (léucocytose normale, mais lymphocytose typique : confirmation médullaire, splénomégalie et poly-adénopathie) et chez qui apparaît 8 ans plus tard une tumeur épithéliale du sein.

Décès, 7 mois après le début de la 2ème affection.

Hémogramme : leucocytose entre 2.200 et 33.000 avec 87 p.100 de lymphocytes.

Myélogramme : envahissement lymphocytaire.

Ganglion cervical : homogénéisé constitué par des champs de lymphocytes avec quelques cellules réticulées sans atypie.

OBSERVATION n° 7 - EVEN VIBERT OURY (14)

Découverte simultanée d'une leucose lymphoïde et d'un épithélioma spino-cellulaire pulmonaire chez un homme de 68 ans.

Radio : opacité iléo-costo-diaphragmatique droite.

Bronchoscopie : végétation saignante de la branche souche droite.

Biopsie : épithélioma malpighien spino-cellulaire.

Hémogramme : GR 2.360.000 GB 103.000
lymphocytes 88 p.100

Myélogramme : lymphocytes 80 p.100

La leucémie lymphoïde est ici sans aucun signe clinique.

OBSERVATION n° 8, MOERTEL et HAGEDORN

Chez un homme de 59 ans porteur d'une leucémie lymphoïde découverte 4 ans plus tard d'un cancer pulmonaire.

Hémogramme en 1947 : GB 37.000
83 p.100 de lymphocytes.

Par radiothérapie, retour à la normale.

en 1951 : GB 255.000
92 p.100 de lymphocytes.

Neuf mois après, apparition d'un syndrome pulmonaire.

Radio : montre une masse mal définie de la portion moyenne du poulmon droit avec infiltrat du lobe supérieur et de la plèvre.

A l'autopsie, on trouve une infiltration lymphoïde de tous les viscères et un

adénocarcinome très extensif du pöumon droit.

OBSERVATION 9 - de ROUJEAU et PERALDI (26)

Une association de leucémie lymphoïde avec un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules chez un homme de 60 ans.

Devant un tableau comportant une hyperleucocytose à 51 puis 58.000 avec 73 p.100 de lymphocytes et une masse tumorale médiastinale antérieure gauche, le diagnostic de leucose lymphoïde avec localisation médiastinale (lymphosarcome), est porté.

Un traitement comportant radiothérapie et chloraminophène est entrepris corrigeant l'hémogramme mais ne modifiant pas la tumeur.

Six mois plus tard, il existe une masse médiastinale latéro-trachéale et intertrachéo-bronchique avec sténose de la bronche gauche et opacité rétractée du lobe inférieur puis du pöumon gauche.

Hémogramme entre 10 et 30.000 GB

Bronchoscopie : sténose bronchique

Histologie : épithélioma anaplasique à petites cellules fusiformes.

Alors que le diagnostic devient celui de réaction leucémoïde pas métastase osseuse d'un épithélioma bronchique, c'est l'examen autopsique et histologique qui permet d'établir le diagnostic définitif, car il existe une infiltration lymphoïde diffuse de tous les organes, en particulier des ganglions.

Il s'agissait bien d'une leucémie lymphoïde associée à un cancer bronchique ana-

plasique à petites cellules.

OBSERVATION n° 10 (9)

Association d'un cancer gastrique et d'une leucémie lymphoïde accompagnée d'anomalies des protéines sanguines (R. CATTAN et Ph. DELEVITRE) chez un malade de 71 ans qui présente un long passé gastrique, on découvre en 1952 une niche probable de la petite courbure. Traitement par Lactoclastase Atropine. On voit se dessiner une amélioration.

En 1953, la radio montre une distension du bas fond gastrique, un rétrécissement pylorique et une niche de la petite courbure du pylore ; les signes fonctionnels et généraux sont réapparus.

Hémogrammes

le 20.12 : GB 21.600 PN 52 L 41

le 30.12 : GB 14.000 PN 71 L 22

On intervient le 4 janvier 1954, on trouve une sténose serrée du pylore qui est le siège d'un petit ulcère.

Amélioration jusqu'en 1957. Apparaissent alors des pesanteurs post-prandiales et des digestions de plus en plus difficiles.

L'examen est négatif, sauf des polymicroadénopathies sans foie ni rate.

Radio gastrique : image lacunaire de l'antré.

Hémogramme : GR : 4.000.000,
GB 30.000 PN 22 Lymphocytes 75 p.100

Myélogramme : plages où la prolifération cellulaire est composée de lymphocytes jeunes et adultes.

Décès 2 mois après.

Autopsie : l'estomac est le siège d'une tumeur infiltrante de toute la petite courbure.

Histologie : estomac, épithélioma glandulaire assez différencié infiltrant la paroi jusqu'à la sous-séreuse.

ganglion, pullulation lymphocytaire.

Nous étions donc en face d'un cancer gastrique à type d'épithélioma glandulaire associé à une leucémie que l'hémogramme de 1953 pouvait déjà laisser entrevoir.

OBSERVATION II

En 1960 à Lille, A. BERNARD et J. LEDOUX ont publié un cas d'association de cancer du rectum et de leucémie myéloïde chez une femme de 56 ans (6).

Début par asthénie, vertiges et surtout selles molles nombreuses, précédées de coliques.

Ces selles s'accompagnent de sang, parfois faux besoins, amaigrissement.

A l'examen on trouve :

- 1 - un gros foie et une grosse rate,
- 2 - au toucher rectal une tumeur à bout de doigt.

Rectoscopie : tuméfactions polypeuses saignant très abondamment au moindre contact.

Histologie : épithélioma végétant.

Hémogramme : GR 3.050.000 GB 225.000

PN 23 L 6 M 5 myélocytes 59

Promyélocytes 4 myéloblastes 3

La leucémie est traitée par l'uréthane,

sans intervention sur le cancer.

Amélioration qui se maintient quatre ans.

Mais l'hémogramme est alors :

GR 2.660.000 GB 257.000 PN 40

Eosino 5 - M 5 myélocytes 31

Promyélocytes 10 myéloblastes 4

Apparition d'oedèmes, de dyspnée et décès.

Nous sommes ici en présence d'un cas de leucémie myéloïde associée à un cancer du rectum à type d'épithélioma végétant.

o

Ces trois dernières observations récentes d'association cancer-leucémie, présentent des caractères communs, et des différences.

- Tout d'abord, les trois cas sont des cas de leucémies chroniques. Deux sont lymphoïdes, une est myéloïde.

- Les N.F. montrent une anémie discrète, une lymphocytose entre 10 et 30.000 dans les deux observations de leucémies lymphoïdes, 225.000 leucocytes avec 59 p.100 de myélocytes dans la leucémie myéloïde.

Il existe une infiltration leucémique de tous les organes, en particulier du foie, de la rate, des reins, des os.

- Les cancers sont digestifs pour deux cas, pulmonaires pour un autre.

Un digestif est associé à une leucémie lymphoïde (cancer gastrique, épithélioma glandulaire).

L'autre associé à une leucémie myéloïde

(cancer rectal, épithélioma végétant).

Le pulmonaire est associé à une leucémie lymphoïde.

On voit ici même qu'il semble impossible de tirer une conclusion de cause à effet de la variété de la leucémie avec le tissu de l'organe siège du cancer.

Sexe et âge :

- pulmonaire : homme de 60 ans,
- rectal : femme de 56 ans,
- gastrique : homme de 71 ans.

Tous ont présenté un passé pulmonaire ou digestif.

o

De ces quelques observations, deux remarques sont à faire immédiatement.

1) La rareté des observations de leucémie myéloïde. On trouve dans la littérature beaucoup moins d'associations leucémie myéloïde, que d'associations leucémie lymphoïde, cancer.

Une raison vient à l'esprit : celles-ci sont beaucoup plus rares que celles-là ; mais sous nos climats, tout au contraire, les leucémies myéloïdes sont beaucoup plus fréquentes que les leucémies lymphoïdes.

Il faut donc en conclure que le cancer s'associe plus souvent à la leucémie lymphoïde qu'à la leucémie myéloïde.

2) Tous les cancers décrits sont des cancers épithéliaux.

N'existe-t-il aucune association de sar-

comes, ces cancers conjonctifs si fréquents et de leucémies ?

Nous verrons dans un chapitre spécial ce qu'il faut penser de la possibilité d'une association d'un sarcome et d'une leucémie, celle-ci provenant elle-même de la prolifération du tissu réticulo-endothélial conjonctif.

COMMENTAIRES

-:-

Nous allons maintenant faire une étude comparative des résultats obtenus dans les statistiques de PINEY à Lyon et de MOERTEL, HAGEDORN à La Mayo Clinic de New-York, desquelles il faudra rapprocher celles des cancers doubles de WEITZEL, en 1958.

Nous passerons rapidement sur les statistiques de :

- MORRISSON, FELDMAN et SAMWICK qui en 1944, trouvent dans la littérature 21 cas d'association leucose-cancer, ne trouvant pour leur part que 2 cas sur 600 malades, soit 0,33 p.100.

- BERESFORD qui en 1952, trouvait 20 cas sur 106 malades soit 19 p.100.

Les observations servant aux deux statistiques n'étaient pas les mêmes !!

Si PINEY pour sa part trouve dans la littérature 74 cas publiés, MOERTEL et HAGEDORN, eux en trouvent 194 cas auxquels ils ajoutent une statistique personnelle portant sur 10 années du 1.1.44 au 31.12.53. Statistique établie avec un soin particulier de laquelle furent éliminés les cas douteux et pour laquelle les critères exigés pour affirmer l'association furent absolus (en particulier pour éliminer les réactions leucémoïdes des véritables leucémies).

Il faut reconnaître que les 74 observations de PINEY répondent pour la plupart aux mêmes critères.

Importance de l'association

Nous ne pouvons encore actuellement dresser une statistique des leucémies chez les porteurs d'un cancer.

Personnellement, sur plus de 500 dossiers de cancers, nous n'avons pas trouvé une seule leucémie ni même une réaction leucémoïde.

Dans le cadre des lymphoses :

MORRISON				leucémies
trouvait	2 cancers sur 600			lymphoïdes
SCOTT	9	"	88	"
BERESFORD	19	"	106	"
OSGOOD et LEEMAN	10	"	100	"
RENDU	2	"	100	"

MOERTEL et HAGEDORN sur 2134 leucémies trouvaient 52 cancers associés.

Et sur 2.340 lymphomes, 68 tumeurs associées.

Notions épidémiologiques

Il semble, sans pouvoir l'affirmer, que la fréquence de ces associations est plus forte aux Etats-Unis qu'en Europe.

Beaucoup plus d'observations ont en effet été publiées aux U.S.A. et leurs pourcentages d'association sont dans l'ensemble beaucoup plus forts.

Outre cette notion géographique,

1 - L'âge des malades est extrêmement important,

Pour MOERTEL et HAGEDORN :

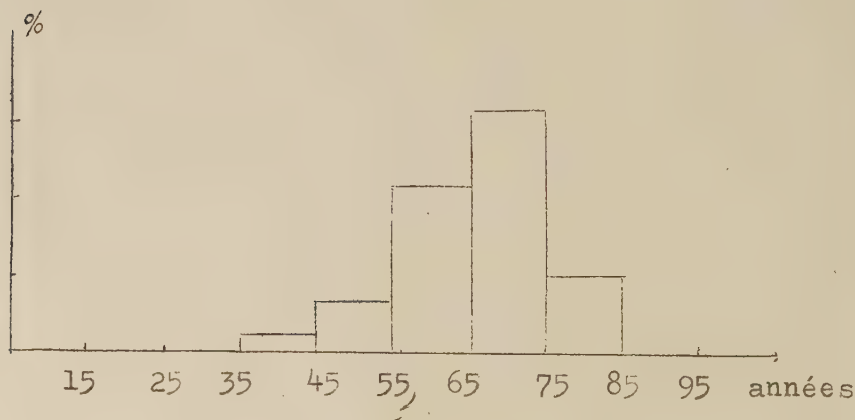
. l'âge moyen des leucémiques chez qui on a trouvé un cancer était de 63 ans avec comme extrême 30 et 79 ans.

. celui des malades porteurs d'un cancer associé à une leucémie était de 59 ans avec comme extrêmes 30 et 79 ans.

. celui des malades porteurs d'un lymphome chez qui on découvrit un cancer était de 57 ans avec comme extrêmes 12 et 82 ans.

. et celui des porteurs de lésions locales chez qui on découvrit un lymphome de 57 ans avec comme extrêmes 25 et 85 ans.

Pour PINEY, le tableau suivant résume la fréquence des associations cancer-leucémie en fonction de l'âge.



2 - Le sexe également présente une caractéristique :

Pour PINEY : 76 p.100 sont des hommes,
24 p.100 sont des femmes.

Pour MOERTEL et HAGEDORN :

36 hommes }	pour 52 leucémies	{ 70 p.100
16 femmes }		{ 30 p.100

43 hommes }	pour 68 lymphomes	{ 63 p.100
25 femmes }		{ 37 p.100

TABLEAU d'après MOERTEL et HAGEDORN

avec addition des trois cas récents

LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES : 106

Peau et lèvres	36
Estomac	12 + 1
Poumon	8 + 1
Sarcome de Kaposi	6
Sein	6
Larynx	4
Mélanome malin	4
Côlon, rectum	3
Pancréas	3
Col utérin	3
Prostate	3
Rein	2
Vessie	2
Langue	2
Carcinoïde grêle	2
Oesophage	1
Appendice	1
Foie, V.B.	1
Ovaire	1
Endothéliome pleural	1
Poumon et rein	1
Ovaire et léiomyosarcome	1
Prostate et fibrosarcome	1

LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES : 18

Estomac	3
Poumon	3
Col utérin	2
Peau	1
Jéjunum	1
Côlon, rectum	1 + 1
Sein	1
Ovaire	1
Rein	1
Adénocarcinome du foie	1
Astrocytome du cerveau	1
Sarcome de Kaposi	1

LEUCEMIES AIGUES : 9

Côlon rectum	2
Thyroïde	2
Poumon	1
Sein	1
Col utérin	1
Ovaire tératome malin	1
Rein sarcome	1

LEUCEMIES ASPECIFIQUES : 2

Côlon	1
Pancréas	1

Le siège de la tumeur associée à la leucémie.

La statistique de PINEY n'est comparable qu'à la partie leucémie lymphoïde chronique de MOERTEL, HADEGORN (voir tableau ci-dessous)

Siège d'après PINEY

Peau	29	Tête pancréas	1
Estomac	12	Anus	1
Bronches	9	Langue	1

Sein	6	Larynx	1
Rectum	4	Cavum	1
Col utérin	2	Rein	1
Prostate	2	Vessie	1
Sigmoïde	2	Pénis	1
Voies biliaires	1	Thyroïde	1

auxquels nous ajouterons un gastrique, un bronchique et un rectal.

Nous voyons la parfaite correspondance des deux tableaux, les nombres variant MOERTEL, HAGERDORN ayant plus de cas, mais les pourcentages restent les mêmes.

Alors que les auteurs américains mettent dans leur statistique le sarcome de Kaposi, et certains autres sarcomes (rein, muscle, fibrosarcome), nous voyons qu'ils n'apparaissent pas dans les statistiques françaises.

Mais nous reviendrons sur ce fait.

La forme de la leucémie

Parmi les diverses associations nous remarquons qu'il existe

104 leucémies lymphoïdes,
pour 17 myéloïdes
et 9 aiguës

d'où la nécessité d'insister sur la grande rareté des associations du cancer avec la leucémie myéloïde.

Les leucémies peuvent prendre leurs diverses formes leucémiques, la leucocytose variant de 25.000 à 400.000.

La lympho ou la myélocytose étant supérieure à 50 p.100.

La confirmation médullaire est constante.

Mais dans certains cas, observations 2 et 7, la leucémie est non seulement sans traduction clinique, mais sans traduction anatomopathologique, seuls hémogramme et myélogramme l'objectivent.

A noter encore les formes sub- et aleucémiques de moindre intérêt.

Le type histologique des tumeurs associées

est variable (dans le cadre des tumeurs épithéliales comme nous l'avons vu précédemment). Elles prennent le type :

épithélioma malpighien indifférencié	30 %
spinocellulaire	15 %
adénocarcinome	20 %
épithélioma atypique indifférencié	12 %
autres épithéliomas	23 %

Date d'apparition des affections

Pour PINEY : découverte simultanée	
leucose-cancer	49 %
cancer découvert après la leucose	31 %
Leucémie découverte chez un cancéreux	20 %

Pour MOERTEL et HADEGORN

dans 27 cas	
découverte simultanée	44 %
18 cas	61
cancer précédait leucémie	cas 29 %
16 cas	leucémies
leucémie précédait cancer	27 %

dans 25 cas		
découverte simultanée		38 %
23 cas	65 cas	
cancer précédait lymphome	lymphomes	35 %
17 cas		
lymphome précédait cancer		27 %

De ce qui précède, nous pouvons reprendre les conclusions de MOERTEL et HADEGORN.

1 - La présence d'une leucémie ou d'un lymphome ne semble pas prédisposer au développement d'un autre type spécifique de tumeur maligne.

2 - La fréquence d'une autre lésion maligne primitive chez les malades porteurs d'une leucémie ou d'un lymphome est probablement comparable et peut-être plus grande que dans n'importe quelle portion d'une population d'âge identique.

3 - N'importe quel malade porteur d'une leucémie ou d'un lymphome qui présente les signes ou les symptômes d'un foyer tumoral doit être considéré comme ayant une autre lésion primitive jusqu'à preuve du contraire.

Ces conclusions conservent actuellement toute leur valeur, les publications récentes le confirment. Il ne semble pas y avoir chez les leucémiques, plus de cancers que chez les non leucémiques et la leucémie ne prédispose pas à un type particulier de cancer. Nous reviendrons sur ces faits.

Mais surtout, il est important, la leucémie ayant une évolution souvent chronique, de ne pas laisser inaperçu un cancer associé, celui-ci pouvant être curable, et inversement chez un cancéreux traité ne pas

oublier la possibilité d'une leucémie, celle-ci bien que toujours fatale pouvant présenter des rémissions thérapeutiques autorisant la persistance et la reprise d'une activité valable.

Nous avons gardé un paragraphe de la conclusion de MOERTEL et HAGEDORN à propos des sarcomes de Kaposi (que nous allons étendre aux sarcomes en général) et faire la transition vers deux observations dont l'une personnelle et un essai sur la pathogénie de ces associations leucose-cancer.

"La coexistence d'un sarcome de Kaposi et d'une leucémie ou d'un lymphome chez le même malade représente probablement une variation morphologique de la même affection maligne du système réticulo-endothélial.

LES TUMEURS CONJONCTIVES

-:-

La première de ces observations est celle d'une leucémie lymphoïde avec tumeur gastrique terminale après 4 ans $\frac{1}{2}$ d'évolution. Elle va sembler a priori lointaine de ces associations leucoses-cancers dont nous avons fait le sujet de cette thèse.

OBSERVATION n° 12 - Y. BOQUIEN, J.P. KERNEIS, GUENEL (7)

M. G. Pierre, 58 ans, entre dans le service, le 24 décembre 56 envoyé par son médecin parce qu'il est porteur d'une volumineuse tumeur abdominale apparue au cours de l'évolution d'une leucémie lymphoïde.

Ce malade présente une leucémie lymphoïde prouvée par l'hémogramme et le myélogramme, des adénopathies périphériques, une tumeur abdominale.

Hémogramme : 2.070.000 GR 3.200 GB
Hb : 55 p.100, 21 p.100 petits lymphos,
28 p.100 grands lymphos, 51 p.100 PN,
4 p.100 réticulocytes.

Myélogramme : 76 p.100 petits lymphos,
17 p.100 de P.N., 4 p.100 de myélocytes,
3 p.100 de normoblastes.

Adénopathies généralisées, tumeur de la région épigastrique.

Radio estomac : linite avec aspect monstrueux des plis.

Egalement hypertrophie des plis muqueux du duodénum et du jéjunum.

Cette tumeur est apparue 4 ans ½ après le début de la leucémie avec leucocytose de 10.000 à 24.000 et 55 à 60 p.100 de lymphocytes anormaux. Décès.

A l'autopsie : on trouve une volumineuse tumeur gastrique qui est de nature sarco-leucosique. Cette infiltration est généralisée (foie, rate).

Les auteurs concluent que du point de vue histologique, comme de l'hématologie, leucémie généralisée, lymphosarcomatose multicentrique à foyers multiples et sarcome lymphocytaire ou réticulaire isolé, ne sont que trois aspects différents d'une même affection néoplasique sanguine (hémosarcome de Bessis, leucosarcome de Delarue et Saracino).

C'est là que va apparaître tout l'intérêt de l'observation 13 qui est la suivante :

OBSERVATION n° 13

Monsieur L..., 77 ans entre dans le service le 3.XI.1959 pour cancer pulmonaire découvert un mois plus tôt, s'accompagnant d'agitation et de délire.

Antécédents :

en 1904-1905, à l'armée, bronchite chronique avec troubles cardiaques entraînant une demande de réforme qui n'est pas acceptée.

en 1909 : bronchite, pleurésie droite et "flexion de poitrine",

en 1912 : deuxième période militaire : emphysème pulmonaire,

en 1914-18 : fait la guerre, bronchites à répétition, oedème malléolaire, ulcère gastrique.

Puis, séjour en Orient, paludisme, dysenterie, nouvelles bronchites.

Entre 1918 et 1939 : paludisme intermittent, bronchites à répétition.

En 1939 : ictère durant 25 jours.

En 1948 : sciatique aiguë due probablement à une déviation du rachis consécutive à une chute en 1914

En 1951 : quatre congestions pulmonaires et broncho-pneumonies. A chaque épisode pulmonaire, amaigrissement important mais reprise de poids chaque été. On lui fait régulièrement :

- des radios pulmonaires qui montrent toujours :

"bronchites chronique"

"emphysème pulmonaire"

- des bacilloscopies qui sont négatives

En 1955, scopie I.T.N.

Depuis 1957 l'hiver, syncopes intermittentes, oedème des membres inférieurs remontant jusqu'au thorax, hyperazotémie.

Traité par diurétiques : amaigrissement continu.

Histoire actuelle :

En septembre 1959, hémoptysies à répétition arrêtées par les coagulants usuels et le repos au lit.

Pas de fièvre, bacilloscopie négative.

Radiographie du 17.10.59 :

à droite : travées fibreuses de tout le champ pulmonaire,

à gauche : vaste excavation arrondie à bords nets et épaissis du tiers supérieur du champ pulmonaire gauche. Cette cavité est excentrique et accolée à la paroi.

L'intérieur paraît vide.

profil : vaste image claire se projetant en plein milieu du parenchyme du lobe supérieur.

Depuis, violentes douleurs thoraciques irradiant vers le bras gauche avec sensation de bras mort, sueurs froides avec sensation de froid général, lypothymies, état syncopal.

Le 1er novembre on doit commencer des injections d'homopavine, le malade ne s'alimente plus et vomit tout. Syncopes avec chutes, sombre dans l'inconscience.

Le 2 et 3 novembre : crises d'agitation violente avec délire, calmées par le largactyl.

Le malade entre dans le service.

Signes généraux : état général mauvais, malade amaigri presque cachectique, asthénie extrême, anorexie totale.

Signes fonctionnels : dyspnée, toux, expectoration hémoptoïque, vomissements lors de l'absorption des aliments. Tantôt le malade est doux et calme, prostré, tantôt il présente un délire avec agitation.

Signes physiques : le malade se plaint d'une douleur violente de la partie supérieure du thorax du côté gauche.

Examen cardiovasculaire : arythmie complète, tachycardie à 100, tension artérielle 11/5.

Poumons : pas de matité anormale, pas d'abolition des vibrations vocales, nombreux râles humides des deux champs pulmonaires. Dans la région sous-claviculaire gauche, on perçoit, un retentissement amphorique de la voix et de la toux.

Abdomen : pas de rate perceptible, du côté droit on sent une tumeur au niveau de l'angle colique ou du foie.

Membres inférieurs : pas d'œdème.

Pas d'adénopathie cliniquement perceptible.

Système nerveux : rien à signaler

Urines : rien à signaler.

On note cependant de nombreuses ecchymoses cutanées.

Examens complémentaires :

Urée : 0,60 g

N.F. : GR 2.700.000, GB 187.000 Hb 46 %
PN 5 PE I L 20 Lymphocytes à grands
noyaux 59, formes immatures nucléolées
12 p.100 cellules monocytoïdes 3 p.100

C'est une formule de leucémie lymphoïde.

On fait alors le 5 novembre 59 un myélogramme :

polynucléaires 6 p.100

lymphocytes 14 p.100

lymphoblastes 80 p.100

pas d'éléments de la série rouge
qui nous confirme la leucémie lymphoïde.

Traitement : tifomycine, nicobion,
cortancyl, potassium, sang 300 cc quotidiens.

Evolution :

L'amélioration n'est pas sensible, le

malade est de plus en plus dyspnéique. L'agitation périodique fait place à une torpeur permanente.

La toux ramène une expectoration purulente de 100 à 150 cc.

La tendance hémorragique s'accroît. Cependant le 9 novembre on peut faire des radiographies qui montrent :

Standard face

à droite : le hile est assez dense et élargi. Il existe des travées fibreuses diffuses dans le champ pulmonaire.

à gauche : vaste image hydroaérique dans la région sous-claviculaire. Les parois de cette image sont très denses et épaissies. Le hile est élargi et dense. Le sinus est comblé.

profil : l'image hydroaérique se projette en plein milieu du parenchyme.

Tomos du 13.XI.59 : l'image est visible sur tous les plans de 4 à 14 cm. Elle est pleine en arrière du fait de la position horizontale. A 14 cm il existe une image en grelot. A 10 cm les bronches nettement visibles, enserrées par des masses ganglionnaires mais il ne semble pas y avoir de masse tumorale dans la lumière.

La N.F. est à ce moment :

GR 3.700.000 GB 253.000 Hb 72

PN 10 lymphoblastes 82 éléments monocytoïdes 8 p.100 plaquettes 390.000 par

mm³

On ajoute au traitement le thiocolciran qui doit être arrêté en 72 heures entraînant des douleurs intolérables faisant sortir le malade de sa torpeur pour hurler. Douleurs maximum dans la région sous-cla-

viculaire gauche. On remplace le thiocolciran par le chloraminophène. En plus le malade reçoit toutes les semaines une injection d'ACTH-retard.

Le malade se cachectise de plus en plus, sa dyspnée devient plus intense (il est sous oxygène en permanence).

L'expectoration purulente est de plus en plus abondante. Il apparaît un gros hématome de la région lombaire droite qui semble vouloir se fistuliser.

Hématologie du 19.XI.59 :

GR 4.680.000 GB 245.000 Hb 92

PN 6 Lymphoblastes 90 p.100

monocytes 4 p.100

Le 23.XI.59 on fait une bronchoscopie malgré l'état du malade.

Compte rendu (Docteur PERSONNE)

exploration bilatérale,

engorgement purulent massif des deux arbres bronchiques. Muqueuse rouge, épaisse saignant facilement des deux côtés.

pas de bourgeon, ni de formation vraiment suspecte.

Toutefois la face interne de la souche gauche est rigide, biopsie à ce niveau.

Histologie : fragment bronchique sans atypies cytologiques ni architecturales et plages fibrinomucoïdes sans éléments anaplasiques.

Hématologie du 28.XI.59 : (on a arrêté les transfusions)

GR 4.300.000 GB 215.000 Hb 86

PN 12 PE 1 cellules mononucléées et blastes 87 p.100

Le 4.12.59, lyse importante des globules rouges, ceux-ci se lysent dans la seringue

ou dans le tube malgré les anticoagulants usuels.

Prélèvement fait sur citrate.

N.F. GR 4.250.000 GB 150.000 Hb 82 %
PN 10 p.100 myélocytes 2 p.100
cellules mononucléées et blastes 88 p.100
plaquettes 280.000

Urée : 0,47

Une anurie totale et brutale apparaît consécutive sans doute à la lyse globulaire et le malade décède le 7.12.59

AUTOPSIE

Examen macroscopique

Examen général : cachexie, nombreuses ecchymoses de tout le corps, volumineux hématome lombaire droit.

Thorax : il est impossible de dégager le volet costal en respectant la tumeur.

En effet toute la moitié supérieure du poumon gauche est adhérente à la plèvre pariétale et au grill costal.

On sépare avec peine le poumon du plan costal en abandonnant la paroi externe de la tumeur qui est creuse.

Sur le poumon elle se présente comme une vaste cavité, contenant du pus, et dont les parois sont nécrotiques donnant au toucher une impression de sciure de bois.

Cette tumeur occupe la moitié supérieure du poumon, sur son bord externe.

Il existe une discrète réaction pleurale bilatérale ainsi qu'une lame de péricardite.

On trouve dans le médiastin de nombreux petits ganglions apparemment normaux.

A la coupe :

Dans les 2/3 supérieurs du poumon il n'existe plus de morphologie pulmonaire, uniquement une vaste nécrose diffuse occupant tout le lobe supérieur.

Les côtes sont normales.

On prélève les poumons et les ganglions pour examen histologique.

Abdomen

Il n'existe pas de tumeur gastrique ou intestinale décelable à la palpation, les épiploons sont normaux.

Le foie est énorme présentant de nombreux nodules allant d'un petit pois à une mandarine, nodules jaunes, durs, et homogènes.

A la coupe les nodules s'enfoncent profondément dans le foie.

Le pancréas est normal.

La rate est volumineuse; congestive, de structure normale.

Les reins sont morphologiquement normaux, mais à la coupe sont gorgés de sang coagulé.

La prostate, les surrénales, les ganglions, ne présentent aucune anomalie morphologique.

On envoie à l'histologiste pour examen : foie, rate, reins, tissu médiastinal.

Histologie : service d'anatomopathologie, hôpital Foch, Paris

1° - poumon : le fragment examiné montre l'image d'un processus tumoral constitué par des éléments allongés, fusiformes, à noyau gros et irrégulier. Il s'agit d'un processus sarcomateux d'allure métastatique.

Coexistence de vastes plages nécrotiques et d'éléments inflammatoires.

2° - Un fragment de tissu conjonctivo-adipeux montre de vastes plages sarcomateuses avec des altérations cytologiques importantes.

3° - Foie : cardiaque, élargissement sclérogène des espaces portes avec présence d'infiltrats inflammatoires.

On note une gangue sclérogène à la périphérie du foie, par ailleurs on note une zone métastatique dans le tissu hépatique.

4° - Rein, quelques phénomènes de néphrite chronique ascendante.

5° - Rate : splénite chronique. Quelques aspects d'altération sclérogène.

CONCLUSION

Il s'agit donc d'un cas de leucémie lymphoïde évoluant de pair avec un sarcome dont la seule manifestation a été la métastase pulmonaire suppurée qui avait seule attirée cliniquement l'attention sur ce malade.

DISCUSSION

-:-

Dans le cadre limité de cette observation doit déjà s'ouvrir une discussion.

Nous avons ici un homme de 77 ans, au passé pulmonaire lourdement chargé, qui fait une leucémie lymphoïde associée à un cancer pulmonaire, mais non pas un cancer pulmonaire primitif, mais une métastase suppurée d'un sarcome.

Cette métastase seule témoin d'un cancer évoluant par ailleurs n'a par elle-même rien d'extraordinaire. Il est actuellement certain et acquis que, beaucoup de lésions cancéreuses pulmonaires sont secondaires, en particulier parmi les tumeurs pulmonaires situées à la périphérie du parenchyme pulmonaire.

De même tend-on actuellement à démembrer la classe des endothéliomes pleuraux et des tumeurs pleurales pour en extraire de rares tumeurs primitives.

Il a été utile d'affirmer la leucémie lymphoïde car il existe des réactions leucémoides au cours d'affections diverses et en particulier au cours des cancers évoluant longtemps, ces réactions s'expliquent par la tendance leucoformatrice du poumon et se traduisent au plus simple dans la coqueluche, à un degré plus les réactions leucocytaires au cours des pneumopathies et

enfin les réactions leucémoïdes des cancers. Il a été utile d'éliminer les cavernes leucosiques.

Mais surtout un grand problème se pose, la maladie de Monsieur L... était-elle un lymphosarcome comme celui décrit dans l'observation 12 ? Le problème différentiel sera là plus ardu mais sera source de nombreux enseignements.

I - Les cancers dont l'existence est révélée par une métastase qui en est souvent le seul témoin.

Il n'est pas exceptionnel ni même rare que cliniquement la métastase fasse figure de tumeur primitive.

- . soit que cette métastase évolue rapidement,

- . soit que le cancer primitif soit minime en lui-même ou par rapport à la métastase,

- . ou simplement que la tumeur primitive reste complètement méconnue.

CSSAN et MONTPELLIER (en 1930) ont montré la fréquence de cette éventualité à propos des cancers des voies digestives, des voies aériennes et des poumons.

La statistique de GASCARD est plus précise encore : sur 200 cancers secondaires du poulmon, il est 53 cas où le siège du cancer primitif n'a pu être déterminé cliniquement. 21 cas, où, même l'autopsie, n'a pas permis de le retrouver.

La vaste catégorie des cancers pulmonaires a ainsi été progressivement démantelée.

Longtemps toutes les lésions tumorales

malignes pulmonaires ont été considérées comme des tumeurs primitives.

Après en avoir extrait toutes les formes métastatiques du classique "lâcher de ballon", les excavations néoplasiques et les pleurésies, on a tendance à considérer comme secondaires toutes les formes périphériques de cancer pulmonaire se présentant sous forme d'images rondes et uniques.

Par contre, parmi les cancers pleuraux et les endothéliaux qui jusqu'à maintenant étaient tous considérés comme secondaires, certains disent avoir trouvé des formes primitives. Mais ces cancers primitifs de la plèvre ne dépasseraient pas 1 p.100 des cancers pleuraux et encore leur existence est-elle discutée.

II - Les réactions leucémoïdes et le syndrome pneumo-lymphocytaire

Il convient de s'attarder quelques instants sur les modifications leucocytaires accompagnant des désordres pulmonaires, lesquels sont probablement responsables des modifications leucocytaires.

Ce sont les syndromes pneumo-lymphocytaires (Jean BERNARD et LEPRESLE) et les réactions leucémoïdes.

Revenons brièvement sur l'existence du tissu lymphoïde pulmonaire.

A côté du poumon respiratoire proprement dit comprenant un épithélium, des vaisseaux, du tissu conjonctif de soutien et des fibres élastiques constituant les parois des alvéoles, il existe de nombreux leuco-

cytes, formant des nodules autour des bronchioles constituant un tissu lymphoïde pulmonaire.

La structure folliculaire à peine ébauchée à l'état normal, se précise au cours des états pathologiques constituant un tissu lymphoïde compact (GUYESSE et PELISSIER).

Ce tissu compact aurait des prolongements diffus contestés par certains, les considérant comme des lymphocytes, arrêtés par les capillaires.

Quoi qu'il en soit, l'importance de ce tissu lymphoïde pulmonaire est sujet à variations physiologiques avec l'âge en particulier correspondant à l'inhalation prolongée des poussières de l'air des infections répétées.

Mais surtout au cours de différentes maladies ainsi qu'en témoigne l'hyperleucocytose dans ces affections.

C'est d'abord la coqueluche au cours de laquelle il n'est pas rare de trouver une leucocytose à 20 ou 30.000 globules blancs accompagnant des images radiologiques pathologiques, infiltrats labiles de la coqueluche.

Ce sont ensuite les cancers broncho-pulmonaires, BARIETY et BOIRON sur 100 dossiers de cancers broncho-pulmonaires authentiques primitifs ont constaté une leucocytose supérieure à 10.000 globules blancs dans 61 des cas avec une polynucléose neutrophile dans 73 p.100 des cas.

Mais le nombre de lymphocytes est ici au contraire abaissé.

Enfin, on trouve une monocytose dans 50 p.100 des cas.

L'étude de la moelle osseuse montre une hyperactivité médullaire et des métastases fréquentes.

Oshner 21 p.100 des cas,
Peticölä 20 p.100,
Bariéty 3 sur 15.

C'est là le premier cas de ces réactions leucémiques que les américains MOERTEL et HAGEDORN, dans leur revue générale des associations leucoses-cancers, ont bien pris soin d'éliminer.

L'hyperleucocytose modérée, le panachage de la formule et l'absence ou la rareté des formes franchement immatures doivent faire penser à la simple réaction leucémique qu'il convient de différencier de la leucémie vraie.

Le problème s'est posé dans notre observation et il nous a paru pouvoir affirmer la leucémie.

Bien que seuls, numération, formule et myélogramme soient évocateurs de leucémie, il nous a semblé que ceux-ci l'étaient suffisamment pour affirmer la leucémie.

Si l'anémie a été variable entre 3.700.000 et 2.700.000,

la leucocytose a été constamment supérieure à 187.000 atteignant 253.000 leucocytes,

la lymphocytose entre 87 et 94 p.100 de lymphocytes et lymphoblastes,

le myélogramme montrait lui 94 p.100 de lymphocytes et lymphoblastes.

Si l'anatomopathologie n'a rien montré, nous avons constaté qu'il existe de nombreuses autres observations où la leucémie était affirmée sur ces seuls critères :

- hyperleucocytose importante, supérieure à 150.000,
- absence de panachage : lymphocytose pure,
- et 94 p.100 de formes immatures.

III - Les infiltrats et les cavernes leucosiques.

Enfin, notre observation fait évoquer un dernier problème, celui des infiltrats et des cavernes leucosiques.

Les infiltrats au cours des leucémies sont connus de longue date (BOTTCHEK, 1866) et certains ont voulu les rattacher aux syndromes pneumo-lymphocytaires.

En effet les leucoses leucémiques classiques présentant le plus souvent une hyperleucocytose avec lymphocytose, qu'il y ait une hypertrophie ganglionnaire et splénique ou non.

La confrontation des observations des différents auteurs qui depuis 1866, ont décrit des manifestations pulmonaires au cours des leucémies, font ressortir trois formes de lésions :

- les lésions hilaires au cours surtout des leucémies lymphoïdes,
 - les lésions parenchymateuses se rencontrant dans les leucémies lymphoïdes et myéloïdes. Ces lésions comprenant (ZOMPARI et ALMICI) des infiltrations pseudo-tuberculeuses, des pneumonies, des atélectasies, des infarctus et des formes fugaces.
-

- les lésions pleurales dans 1/3 à 2/3 des leucémies.

Cependant vient d'être repris le problème des cavernes leucémiques dont les premières publications dataient de 1941 et 1945 : FIESSINGER, FAUVET ; DUBOIS, FERRIERE, et concernaient des leucémies myéloïdes.

Des auteurs turcs (YIGITBASI et MAMAOGU) ont décrit un cas de caverne leucémique au cours d'une leucémie lymphoïde.

Dans notre observation, si la localisation périphérique de la tumeur pulmonaire n'a qu'une valeur d'orientation qui n'est pas en faveur de la caverne leucémique le type histologique de cette tumeur était lui beaucoup plus évocateur : il s'agissait d'une métastase sarcomateuse (l'examen histologique ayant porté sur toute la tumeur et permettant d'éliminer la coexistence de tumeurs de diverses origines).

IV - N'étions-nous pas en face d'un lymphosarcome généralisé ou leucosarcome de Sternberg.

Disons tout de suite qu'il n'est pas possible de trancher avec certitude le problème, des éléments importants étant en faveur de chaque thèse.

a) La nature des cellules sarcomateuses pulmonaires allongées, fusiformes, à noyau gros, irrégulier, elles sont loin de ressembler à l'infiltrat lymphoïde de la leucosarcomatose avec ses cellules lymphocytiques ou lymphoblastiques plus arrondies, plus régulières de noyau.

b) Le siège de la métastase : en règle le

lymphosarcome n'est pas une lésion périphérique ni même du parenchyme pulmonaire.

c) Les ganglions ne sont pas alors le siège d'une simple infiltration leucémique. Ils sont énormes, adhérents aux plans avoisinants en particulier dans le médiastin, compriment plus qu'ils ne détruisent les organes avoisinants. Il existe une disparition de l'architecture ganglionnaire normale.

Dans notre observation, les ganglions étaient petits, durs mais libres.

d) Mais il nous est impossible de répondre à une question : la leucémie n'est-elle pas métastase ou même symptôme du sarcome, tout comme la caverne pulmonaire, ramenant ainsi notre observation à un lymphosarcome généralisé.

Il semble bien que la tendance actuelle soit à considérer les maladies sanguines comme des affections du tissu réticulo-endothélial, donc du tissu conjonctif.

Cette théorie est parfaitement valable et basée sur l'histologie qui distingue essentiellement deux catégories de tissus :

- les tissus épithéliaux,
- le tissu conjonctif.

C'est dans ce dernier que l'histologie classe le tissu réticulo-endothélial et les tissus hématopoïétiques.

Il n'est que naturel d'affirmer l'unici-

té leucose sarcomatose et de faire de la leucémie au cours d'un sarcome une lymphocarcinomatose. Il faut cependant remarquer que la plus grande majorité des sarcomes, même généralisés ne donnent pas de leucémies, même au stade ultime de leur évolution, même après une très longue évolution, spontanée ou thérapeutique.

Par contre, l'observation 12, relate un exemple de lymphosarcomatose avec leucémie. Il semble bien que les deux affections dans cette observation soient liées.

Mais le sarcome est une maladie de système, de tissu, une affection générale de tout le tissu conjonctif en particulier dans ses cas de généralisation.

Et, c'est la leucémie qui est apparue la première, avec alors tous ses symptômes de leucémie, sans qu'il soit question de la présence d'un sarcome.

Ce n'est que 4 ans $\frac{1}{2}$ après, qu'est apparue cette tumeur de nature sarcomateuse, le lymphosarcome.

Enfin, sacrifiant au désir d'unicité, qui est propre à la médecine, et aux témoignages de l'histologie et de l'anatomopathologie nous admettrons à la suite de STERNBERG, BESSIS, DELARUE et SARACINO, OBERLING et FURTH, que sarcome et leucose sont une seule et même affection néoplasique sanguine : la leucosarcomatose, mais allant plus loin dans notre désir d'unicité, nous avons été amené à construire l'hypothèse suivante sur la pathogénie et une éventuelle identité leucose-cancer. En faveur également de cette identité, MOERTEL et HAGEDORN discri-

minent des associations véritables, le sarcome de Kaposi qui fut fréquemment présenté comme un cas d'association, le sarcome de Kaposi n'étant une affection que du système réticulo-endothélial.

-:-

ESSAI SUR LA PATHOGENIE DES ASSOCIATIONS LEUCOSE-CANCER

-:-

Un problème se pose : y a-t-il une seule, ou deux maladies différentes ?

Pour essayer de résoudre ce problème il faut envisager les expériences, les observations cliniques et les statistiques.

o

EXPERIMENTATION

La place nosologique des leucémies a été longtemps discutée, mais il est maintenant généralement admis qu'elles doivent être considérées comme des cancers des organes hématopoiétiques et plus généralement du tissu réticulo-endothélial.

Pendant longtemps on a hésité sur la place des leucémies à cause de leur symptomatologie particulière et de leur anatomopathologie si polymorphe.

Mais la diversité des caractères anatomocliniques ne tient-elle pas à la diffusion dans tout l'organisme de ce tissu réticulo-endothélial ?

Cette même généralité du tissu réticulo-endothélial, associé au pouvoir migrateur

des cellules de ce même tissu, rend compte de la généralisation du phénomène leucémique.

Bien que la théorie infectieuse de la leucémie ait été défendue et qu'un virus de la leucémie des Poules ait pu être isolé, celle-ci ne conserve plus actuellement de défenseurs tout au moins en ce qui concerne la leucémie humaine.

C'est la théorie cancéreuse de la leucémie qui prévaut :

A) D'abord, par les points communs entre les leucémies et les tumeurs malgré les différences (et pour ces différences) citées plus haut.

B) Egalement par leur mode de transmission identique à celui des autres cancers. Trois modes au moins existent :

1 - la transmission héréditaire par des facteurs génétiques, des facteurs intrinsèques (la durée de vie, le sexe, les hormones), des facteurs extrinsèques : l'alimentation en particulier.

2 - La transmission cellulaire à partir des greffes.

3 - La transmission acellulaire.

C) Enfin et surtout sur le plan expérimental.

Le virus aviaire leucémogène modifié produit au point d'inoculation des sarcomes typiques (FURTH, ROTH MAYER, UHL, OBERLING, GUERIN).

Les expériences sur :

la leucémie transmissible de la Souris

montre que celle-ci ne se fond pas avec broyats ou filtrats cellulaires (STRANG), mais se font toujours avec cellules leucémiques même isolées (FURTH, KOHN).

De ces quelques exemples il est à retenir la parfaite identité des expériences sur les leucémies avec les expériences analogues à propos du cancer. Ceux-ci viennent encore à l'appui de la théorie cancéreuse de la leucémie.

o

LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Revenons quelque peu en arrière, sur les quelques résumés d'observations cliniques et sur les statistiques qui en ont découlé, nous remarquerons qu'elles viennent à l'appui du processus cancéreux de la leucémie et de l'unicité de l'affection leucose-cancer.

D'abord nous envisagerons la date d'apparition de la leucose par rapport à celle du cancer ; c'est la thèse de PINEY qui nous fournit les meilleurs éléments.

1) Lors de la précession de la lymphose sur le cancer épithélial, les avis des auteurs sont partagés quant à une éventuelle prédisposition des leucémiques à faire un cancer épithélial.

Mais sur 74 observations nous relevons seulement 23 cas de précession.

Cependant nous notons une concordance entre les courbes de fréquence générale selon

l'âge de la leucémie lymphoïde, du cancer épithélial et de l'association leucos.-cancer.

Et les différents auteurs concluent que l'association serait due à une loi du hasard, en mettant justement l'accent sur l'âge qui est commun aux deux affections.

2) Lors de la précession épithélienne sur la lymphose :

- on a émis l'hypothèse de la lymphose ayant pour point de départ la réaction lymphoïde autour d'un cancer. A partir d'une lymphopoièse locale il y aurait une stimulation de proche en proche de la lymphopoièse à distance.

- Ou bien des réactions lymphoïdes para-néoplasiques de la moelle qui pourraient être le point de départ d'une véritable lymphose.

- Cette forme étant 20 p.100 plus fréquente que la précédente, nous accorderons à cette théorie la faveur de cette fréquence plus grande.

3) De loin la plus fréquente des découvertes, c'est la découverte simultanée des deux affections.

Là encore s'agirait-il d'une simple prédisposition cancéreuse plus élevée dans les familles leucémiques d'un terrain leucémique, ou bien s'agirait-il de la même maladie : si la leucose est un cancer, c'est un cancer de la lignée conjonctive, assimilable à un sarcome. C'est ce que semblent nous démontrer nos observations et par là même, apporter plus de poids à cette théorie de l'ucinité cancer-leucose.



Leucémies lymphoïdes
d'après VIDEBOEK



Cancers épithéliaux
d'après WATSON

Cancer en général et non plus simples cancers épithéliaux.

Leucoses en général et non plus leucémie lymphoïde.

Les autres théories, celle de la réaction lymphoïde déclenchée par un cancer jusqu'à méconnu,

celle du hasard, expliquée par l'âge,
celle du terrain cancérigène ayant beaucoup moins d'arguments en sa faveur.

Quel serait alors le mécanisme des cas où la leucémie précède le cancer. Il faudrait d'abord prouver que la leucémie précède réellement le cancer, ce dernier pouvant fort bien évoluer insidieusement et même ne jamais se découvrir avant l'examen nécropsique.

Tous les arguments que l'on peut apporter en faveur de cette unicité cancer-leucose, arguments expérimentaux, cliniques, statistiques ne feront jamais une preuve, cette preuve, seule la découverte de la véritable pathogénie du cancer nous la fournira.

Le cancer, maladie générale, est-il capable d'atteindre à la fois la lignée épithéliale (cancers épithéliaux) et la lignée conjonctive (sarcomes et cancers des organes hématopoiétiques : leucoses ?)

CONCLUSIONS

-:-

1 - Si la littérature et en particulier les travaux de MOERTEL et HADEGORN nous fournissent environ 200 cas d'associations leucoses-cancers, celles-ci restent des raretés et dans les trois dernières années on ne peut en retrouver que trois publiées en France.

2 - Dans ces associations la leucose est beaucoup plus souvent lymphoïde que ne le voudrait la fréquence des leucémies lymphoïdes par rapport aux leucémies myéloïdes.

3 - Ces associations sont maximum vers 70 ans et frappent trois fois plus d'hommes que de femmes.

4 - La leucose peut-être leucémique, sub-leucémique ou aleucémique, mais dans quelques cas, elle peut ne faire sa preuve que par l'hémogramme et le myélogramme.

5 - Nous avons cru découvrir une association leucémie lymphoïde-cancer suppuré du poumon. Mais les examens anatomopathologiques nous ont montré que le cancer suppuré pulmonaire était une métastase d'un sarcome. Quant à la leucémie, elle n'a fait sa preuve que par l'hémogramme et le myélogramme.

6 - S'agissait-il là d'une leucémie et d'un

sarcome maladies différentes, ou au contraire d'unelymphosarcomatose ? Cette dernière hypothèse nous a paru la bonne, la lymphosarcomatose pouvant être considérée comme une maladie unique du système réticulo-endothélial conjonctif.

7 - Les associations cancer épithélial-leucose, semblent pouvoir être considérées comme une maladie unique, le cancer atteignant indifféremment et en même temps le tissu épithélial et le tissu hématopoïétique, mais connaissant la grande puissance de dédifférenciation du tissu cancéreux la chose n'a rien d'exceptionnel.

Mais toutes les preuves en faveur de cette unicité sont indirectes, la véritable preuve que l'on aura sera la découverte du mécanisme et de l'origine du cancer.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : R. KOURILSKY

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--:

- 1 - BARIETY M. et BOIRON M.
Manifestations hématologiques des cancers broncho-pulmonaires primitifs.
S. H. Paris, 1956, n° 16
- 2 - BARNES W. A., COLES R.K.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.
Décembre 35
- 3 - BECQUEREL
Soc. Méd. Hôp. Paris, 26.XII.1856
- 4 - BERESFORD O.D.
Chronic lymphatic leukemia associated with malignant disease.
Brit. J. Cancer, Londres, 1952, VI, n°4
- 5 - BERNARD A. et LEDOUX J.
Sur un cas d'association de cancer du rectum et de leucémie lymphoïde.
Journal Sciences Médicales, Lille
n° 12, 1960
- 6 - BERNARD J. et LEPRESLE
Le sang et les organes hématopoïétiques.
Enc. Méd. Chir., tome n° 14
- 7 - BOQUIEN Y., MERNEIS, GUENEL J.P.
Leucémie lymphoïde avec tumeur gastrique terminale après 4 ans ½ d'évolution.
Soc. Fr. Gastro-Entérologie,
12 octobre 1958.

- 8 - BOUSSER J. et MATHE G.
Association de cancer épithélial et
de lymphosarcomatose.
Sem. Hôp. Paris, 14-22 février 1954
- 9 - CATAN, DELAVIERRE
Association d'un cancer gastrique et
d'une leucémie lymphoïde, accompagné
d'anomalies des protéines sériques.
Sté. Nle Fr. de Gastro-Entérologie,
12 octobre 1958
- 10 - CHAMPY
Précis d'histologie.
Coll. Carnot-Bariéty, Paris 1949
- 11 - CIBA
Symposium on leukemia research.
Churchill J. et A. , Londres 1954
- 12 - DIKERMANN
Thèse 1949, Paris
- 13 - DUPLAN J.F.
E.M.C. Leucémie Exp. des Mammifères.
Tome 14
- 14 - EVEN R., VIBERT J., OURY M.
Leucémie lymphoïde et cancer du poulmon
J.F.M.C.T., 1950, T. 4
- 15 - FURTH J.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1934
- 16 - FURTH, FERNIS, REZNIKOFF
J.A.M.A., 1935
- 17 - GROSS L.
Cancer, janvier 53
- 18 - GUYESSE, PELISSIER
Soc. Biol., 1921, Arch. d'Anat. Micr.
1927-1933

- 19 - HAYEM G.
Un cas d'affection thyroïdienne avec
leucémie.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris
1887, rapporté par PINEY
- 20 - KREBS, RESK-MIELSEN, WAGNER
Acta Radiol., 1930
- 21 - LACASSAGNE
CR AC SC, 1932
CR Soc. Biol., 1933
Om. J. Service, 1936
- 22 - LAW L.W.
J. N., Cancer Institute 1952
- 23 - MOERTEL, HAGEDORN
Leukemia on lymphom coexistent with
primary malignant lesions.
Blood, sept. 57
- 24 - LEHELLE P., VIALARD S., ROSAY
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
15 mars 1946
- 25 - PINEY
Leucémie lymphoïde et cancer épithé-
li al.
Thèse Lyon 1957
- 26 - ROUJEAU J. et PERALDI P.
J.F.M.C.T., n° 5, 1959
- 27 - VIDEBOEK A.
Heredity in human leukemia.
Copenhagen 1947
- 28 - WATSON T.A.
Cité par BOUSSER MATHE

29 - WEITZEL R.A.

Carcinome coexistant with malignant disorders of plasma celles.

Cancer, mai-juin 1958

30 - YIGIT BASI Omer et MAMA OGLU Kaya

Un cas de leucémie lymphatique subaiguë avec manifestations cavitaires proprement leucémiques aux poumons.

P.M., 27 avril 1960.

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

